

新規な骨格をもつ中枢神経薬の基礎研究-抗うつ作用を有する生薬成分を中心として-

著者	大島 吉輝
URL	http://hdl.handle.net/10097/41340

新規な骨格をもつ中枢神経薬の基礎研究
—抗うつ作用を有する生薬成分を中心として—

(課題番号 08672442)

平成8年度～平成10年度

科学研究費補助金（基盤研究 (C)(2)）研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 大島吉輝
(東北大学薬学部教授)

はしがき

平成8年度，9年度，10年度の3年間にわたり科学研究費補助金〔基盤研究（C）（2）〕をうけた「新規な骨格をもつ中枢神経薬の基礎研究－抗うつ作用を有する生薬成分を中心として－」の研究成果をとりまとめ，以下の様に報告致します。

研究組織

研究代表者：大島吉輝：東北大学薬学部教授

研究経費

平成 8 年度	7 0 0 千円
平成 9 年度	7 0 0 千円
平成 1 0 年度	5 0 0 千円
計	1, 9 0 0 千円

東北大学図書



00010174831

附属図書館

研究発表

(1) 一般論文

1. T. Kobayashi, T. Araki, Y. Itoyama, M. Takeshita, T. Ohta and Y. Oshima
Effects of L-DOPA and Bromocriptine on Haloperidol-Induced Motor Deficits in Mice
Life Sci., 61, 2529-2538 (1997)
2. T. Ohta, T. Kita, N. Kobayashi, Y. Obara, N. Nakahata, Y. Ohizumi, Y. Takaya and Y. Oshima
Scabronine A, a Novel Diterpenoid Having Potent Inductive Activity of the Nerve Growth Factor Synthesis, Isolated From the Mushroom, *Sarcodon scabrosus*
Tetrahedron Letters, 39, 6229-6232 (1998)
3. T. Kita, Y. Takaya, Y. Oshima, T. Ohta, K. Aizawa, T. Hirano and T. Inakuma
Scabronine B, C, D, E and F, Novel Diterpenoids Showing Stimulating Activity of Nerve Growth Factor-Synthesis, From the Mushroom *Sarcodon scabrosus*
Tetrahedron, 54, 11877-11886 (1998).
4. Y. Obara, N. Nakahata, T. Kita, Y. Takaya, H. Kobayashi, S. Hosoi, F. Kiuchi, T. Ohta, Y. Oshima and Y. Ohizumi
Stimulation of Neurotrophic Factor Secretion From 1321N1 Human Astrocytoma Cells By Novel Diterpenoids, Scabronines A and G
Eur. J. Pharmacol., in press (1999).

(2) 口頭発表

1. 小林恒靖, 太田富久, 大島吉輝, 荒木 勉, 竹下光弘, 本郷貴久, 三浦昌朋
ハロペリドール誘発パーキンソン病様モデルマウスを用いた抗パーキンソン病薬の
効果
日本薬学会第117年会(東京)
1997年3月
2. 太田富久, 北 多香子, 大島吉輝
担子菌ケロウジのテルペノイド成分
日本薬学会第117年会(東京)
1997年3月
3. 小林恒靖, 高谷芳明, 大島吉輝, 荒木 勉
新たな抗パーキンソン作用を有する天然物の探索
日本薬学会第118年会(京都)
1998年3月
4. 太田富久, 小林宏徳, 細井信造, 木内文之, 北 多香子, 大島吉輝
担子菌ケロウジ由来テルペノイドの立体化学について
日本薬学会第118年会(京都)
1998年3月
5. 北 多香子, 高谷芳明, 大島吉輝, 太田富久
担子菌ケロウジの新規ジテルペノイドの構造
日本薬学会第118年会(京都)
1998年3月
6. 高谷芳明, 竹氏芳恵, 大島吉輝
甘松香セスキテルペノイドの構造
日本生薬学会第45回年会(仙台)
1998年9月

研究目的

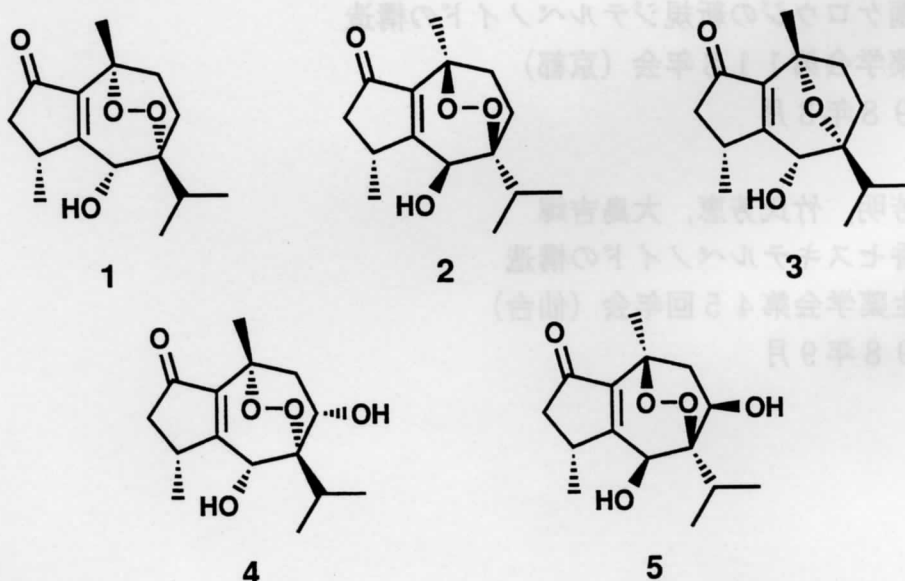
社会構造の複雑化や急激な変化に伴い、ヒトにかかるストレスが増す。その結果、うつ病をはじめとした精神科領域の疾病の罹患者が増えてくる。さらに、昨今の高齢化社会ではアルツハイマー型痴呆やパーキンソン病のような神経科領域の疾病に対する適切な治療薬の開発が切望されている。

西洋医学と漢方医学には診断や治療に明らかな方法論の違いがみられるものの、例えば“うつ”に関する両者の考え方は比較的近く、最近では、精神科領域においても頻繁に漢方療法が用いられている。

ところで、漢方に用いられる生薬をはじめとする天然資源に含まれる中枢神経系に作用する成分に関する化学的および生物学的研究は、これまで十分になされたとは言いがたい。一方、近年の環境・資源問題などから種々の天然資源を有効に利用することはきわめて重要である。そこで、天然資源から中枢神経系に作用する成分を単離し、新たなタイプの中枢神経作用薬開発への一助とすることを目的とした。

研究成果

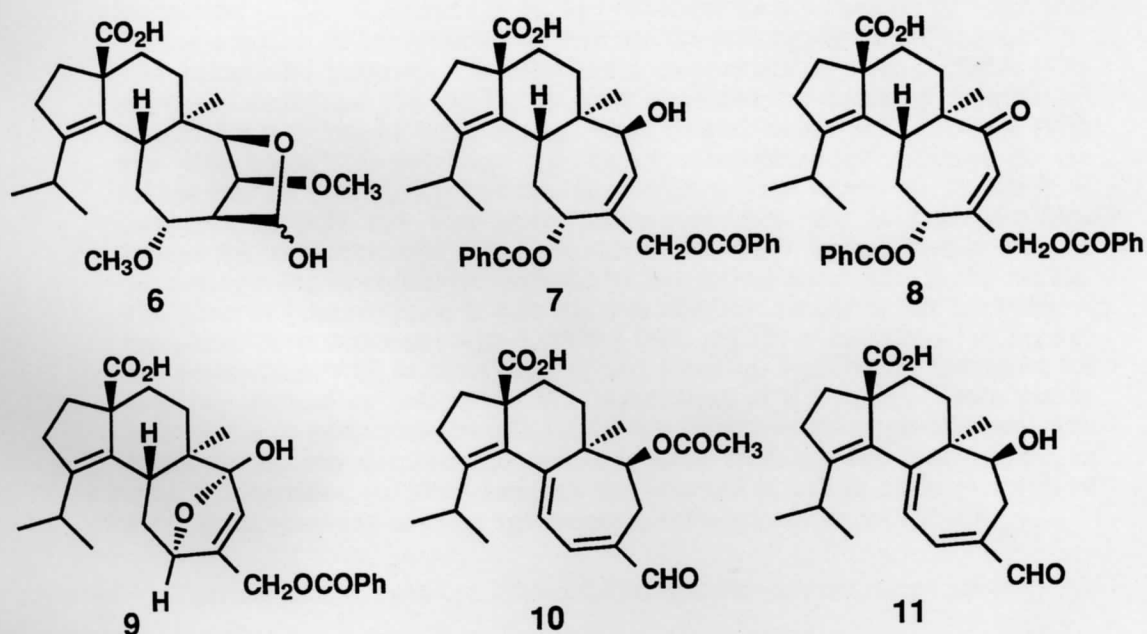
(1) 抗うつ作用の簡便な検定法であるマウスを用いた強制遊泳試験において、オミナエシ科生薬である甘松香に強力な抗うつ活性が認められた。さらに、生物試験を併用することにより濃縮した活性画分から分子内にエンドパーオキシド結合を有する5種のグアイアン型新規セスキテルペノイド1-5を単離した。これらのセスキテルペノイドの詳細な生物活性については現在検討している。



(2) パーキンソン病は高齢者に多発する運動性脳疾患であり、脳の黒質の神経細胞が変性消失することによって、錐体外路系の機能が損なわれるためにおこる。パーキンソ

ン病治療薬としてはドパミン前駆体のLドーパなどが既に用いられている。しかし、長期投与によって効果の低下や副作用の増強などが観察されることもある。したがって、新たな治療薬が求められている。本研究では、新たなパーキンソン病治療薬を探索するためのスクリーニング法を検討した。すなわち、パーキンソン病治療薬であるLドーパ、プロモクリプチンを用いてポールテスト、カタレプシーテストによって判断することが可能かどうか検討し、これらの実験方法が抗パーキンソン病薬開発においてきわめて簡便なスクリーニング法であることを明らかにした (*Life Sci.*, 61, 2529-2538 (1997))。

(3) 老人性痴呆症は、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆に大別されている。原因が脳動脈硬化であることがわかっている前者に比べて、後者は暗中模索している状況である。ところで、特に後者のアルツハイマー型痴呆症との関連で高分子タンパク質である神経成長因子 (NGF) が注目されている。すなわち脳血液関門を通過できる NGF と同じような機能を発揮する薬物あるいは脳内の NGF 合成を促進する薬物が存在するならば、それらはアルツハイマー型痴呆の予防や治療に使用できうるかもしれない。そこで、NGF 合成促進作用を有する化合物を探索した。その結果、担子菌ケロウジに含まれる新規ジテルペノイド 6-11 が強力な活性を示した。本研究では、それらの化学構造を明らかにした。次いで、ヒトアストロサイトーマ細胞を用いて、NGF をはじめとする神経栄養因子の分泌作用を検討することにより、ジテルペノイドが NGF に加えて、何らかの因子の分泌を促し、神経突起を伸長させることを明らかとした。 (*Tetrahedron Letters*, 39, 6229-6232 (1998); *Tetrahedron*, 54, 11877-11886 (1998); *Eur. J. Pharmacol.*, in press (1999))



本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。